DAS EEG IM SCHLAF DER NACHT NACH DOXEPIN

Ulrich Rattenhuber

1972

Aus dem EEG-Laboratorium (Leiter: Prof. Dr. J. KUGLER)
der Neurologischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. SCHRADER)
und der
Anaesthesiologischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. A. DOENICKE)
der Chirurgischen Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. F. HOLLE)
der Universität München

DAS EEG IM SCHLAF DER NACHT NACH DOXEPIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ulrich Rattenhuber
aus Dießen/Obb.

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. Doenicke
Dekan:	Prof. Dr. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	18.7.1972

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Problem	2
II.	Methode	3
III.	Material	7
IV.	Beobachtungen	8
	Versuchsperson 1 GE.SE.	13
	Versuchsperson 2 BE.SU.	18
	Versuchsperson 3 RA.NE.	23
	Versuchsperson 4 SCH.KL.	28
	Allgemeine Beobachtungen	35
V.	Vergleichende Resultate	37
VI.	Diskussion	40
VII.	Zusammenfassung	43
VIII.	Literatur	44

I. PROBLEM

Doxepin wird in Deutschland unter der Handelsbezeichnung Aponal^{R} als Antidepressivum benützt. Besonders bei ängstlich agitierten Depressionen zeigten sich Behandlungserfolge in 45 % der Fälle (27). Die besondere Wirksamkeit bei ängstlich agitierten Depressionen läßt annehmen, daß sie zum Teil auf einen sedierenden, bzw. anxiolytischen Effekt der Wirksubstanz beruhen (28, 29, 30). Es waren weitere Untersuchungen zur Bestimmung dieses sedierenden Nebeneffektes angestellt worden. Ein doppelter Blindversuch an gesunden Versuchspersonen hatte nach Injektion von Doxepin bei EEG-Kontrollen der Vigilanzschwankungen unter tags deutliche Unterschiede ergeben (Kania 1971). Es galt nunmehr zu prüfen, ob die bei den Untersuchungen unter tags festgestellten Unterschiede auch bei Kontrollen des Schlafes in der Nacht bestätigt werden konnten.

Doxepin gehört zur Gruppe der tricyclischen Thymoleptica. Es enthält den Wirkstoff N-((3-(6H-Dibenz(b,e)oxepin-11--yliden)-propyl))-N,N-dimethyl-amin-hydrochlorid. Die Toxizität wurde im chronischen Fütterungsversuch an Hunden für ein Jahr und an Ratten für eineinhalb Jahre geprüft. Klinisch zeigten die Hunde bei extrem hohen Dosen (25 mg/kg/Tg) Sedation, Tremor und Erbrechen. Ratten zeigten bei doppelt so hohen Tagesdosen keine nachweisbare toxische Schädigung. Teratogene Wirkungen konnten weder an Ratten, Kaninchen, noch an Rhesusaffen festgestellt werden (2).

Doxepin, in therapeutischen Dosen beim Menschen gegeben, ist im allgemeinen gut verträglich. Es behebt depressive Verstimmungen, verursacht aber keine Euphorie, Sucht, Gewöhnung oder Entziehungserscheinungen.

Bei den an sich geringen Nebenwirkungen stehen anticholinerge Effekte, wie bei allen tricyclischen Thymoleptica, im Vordergrund (8, 10, 29, 37). Mundtrockenheit, aber auch Obstipationen und Akkommodationsstörungen, wurden beobachtet (2).

Die Wirkung auf das ZNS äußert sich in Schläfrigkeit und anhaltender Müdigkeit besonders am Anfang der Behandlung (34, 31). Selten treten Tachycardie und Hypotonie auf (25). Extrem selten waren gastrointestinale Störungen, Schwitzen, Schwäche, Schwindelgefühl, Ödeme, Parästhesien, verminderte Libido, Hautausschläge, Glaukom und Delir zu verzeichnen (2, 28, 31).

II. METHODE

In der Anordnung eines doppelten Blindversuches wurden vier Versuchspersonen (drei Gesunde, ein Narkoleptiker) jeweils in zwei aufeinanderfolgenden Nächten in der Zeit vom 2.11.1970 bis zum 13.11.1970 untersucht. Sie erhielten am Abend vor Ableitungsbeginn zwischen 21 Uhr 54 und 23 Uhr 45 eine intramuskuläre Injektion von zwei Milliliter einer wasserklaren Flüssigkeit. Diese enthielt in der ersten Nach die Wirksubstanz von 25 mg Doxepin, in der zweiten Nacht physiologische Kochsalzlösung. Auf eine strikte Randomisierung konnte verzichtet werden, da die drei gesunden Versuchspersonen bereits aus mehreren vorangegangenen Nachtschlafuntersuchungen mit der Ableitungssituation vertraut waren und an sie gewöhnt waren.

Unmittelbar nach der Injektion wurde mit der Ableitung durch ein 16kanäliges Gerät der Firma Schwarzer begonnen (Abb. 1). Das EEG wurde durch sechs Kanäle abgeleitet. Synchron damit erfolgte die Aufzeichnung der Augenbewegungen, sowohl der horizontalen als auch der vertikalen mit je einem Kanal, der Muskelaktivitäten von M. Masseter rechts und links und der beidseitigen Nackenmuskulatur, der Mikrovibration mit dem Philipps-Erschütterungsmesser und des EKGs zum Bestimmen der Pulsfrequenz.

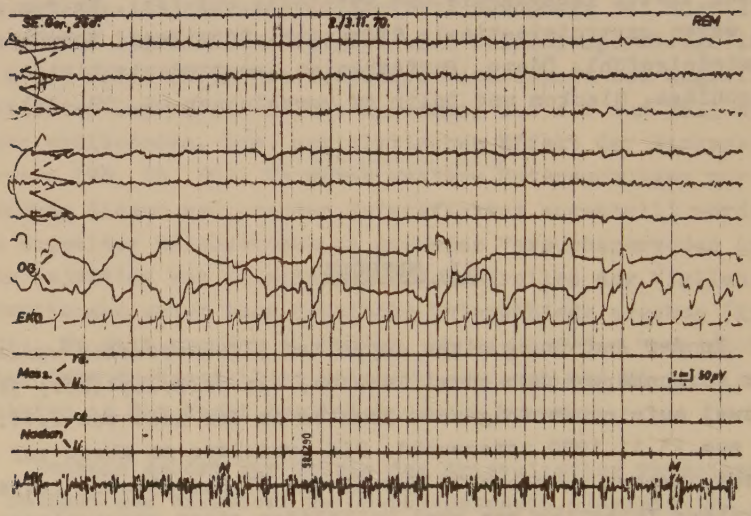

Abb. 1: Ableitung einer gesunden Versuchsperson durch ein 16kanäliges Gerät der Firma Schwarzer

Die Ableitungen dauerten bis in die Morgenstunden. Bei einigen Versuchspersonen konnte das spontane Erwachen abgewartet werden, während bei einigen anderen der Lärm des Tagesbetriebs zu einem vorzeitigen Erwachen und zum Abbruch der Ableitungen führte.

SCHLAFSTADIEN

STADIENBEZEICHNUNG						EEG - MUSTER	
GIBBS / DEMENT. K. / Fzz. Aut.	LOOMIS	VERHALTEN		ROTH	FÜHRENDES KENNZ.	REAKTION
		Wachheit	A_0		Normvariante	Lidschlußeffekt
I	A	Ermüdung	A_1 A_2	1	α diffus α sparlich	Lidschlußeffekt
	B	Nullstadium Einschlafen	B_0 B_1 B_2	2a 2b 2c	flache ϑ σ klein σ hoch	fehlt Vertex - Wellen
II	C	Leichter Schlaf	C_0 C_1 C_2	3	hohe ϑ, 30 % t hohe ϑ, 50 % t hohe ϑ, 80 % t	K - Komplex
III	D	Mittlerer Schlaf	D_0 D_1 D_2	4	δ, 30 % t δ, 50 % t δ, 80 % t	breite K-Kompl δ - Aktivität
IV	E	Tiefer Schlaf	E	5	δ kontinuierlich	fehlt
V		Periode d. Augen-bewegungen	PAB		A_1 - B_2	fehlt (B_0) oder
I/REM = rapid eye movements					Augenbewegungen	Vertex Wellen

Abb. 2: Einteilung der Schlaftiefen

Die Auswertung der Kurven erfolgte visuell durch einen einzelnen Arzt. Es wurde dabei entsprechend einer von J. Kugler (18) modifizierten Einteilung nach Loomis (Abb. 2) die mittlere Schlaftiefe an allen zeitlich aufeinanderfolgenden 40-Sek.-Perioden (entsprechend zwei Seiten der Kurve bei einer Registriergeschwindigkeit von 15 mm/sec) geschätzt und gemäß den Indexwerten in ein Koordinatensystem eingezeichnet (17, 21). Den Verlaufsdarstellungen der Vigilanz entsprechend wurden die Indexwerte der Lidbewegungen (LID), die langsamen Bulbusbewegungen (SEM), die raschen Bulbusbewegungen (REM), die motorischen Aktivitäten von den Mm. masseter und der Nackenmuskulatur, die Pulsfrequenz und die Körperbewegungen (MV) in ein Koordinatensystem eingetragen (Abb. 3). Die Emg-Befunde wurden ebenfalls in 40-sec-Intervallen ausgewertet. Dabei wurde zwischen Einzelentladungen geringer, mittlerer und starker Muskel-

aktivität unterschieden. Als entsprechende Symbole wurden in der graphischen Darstellung (Abb. 3) Säulen von 2, 4 und 6 Millimeter Höhe eingetragen. Die Ergebnisse des Okulogramms wurden durch Indexwerte von 1-10 erfaßt, die einer Aktivitätsdauer von 0-40 sec. proportional sind.

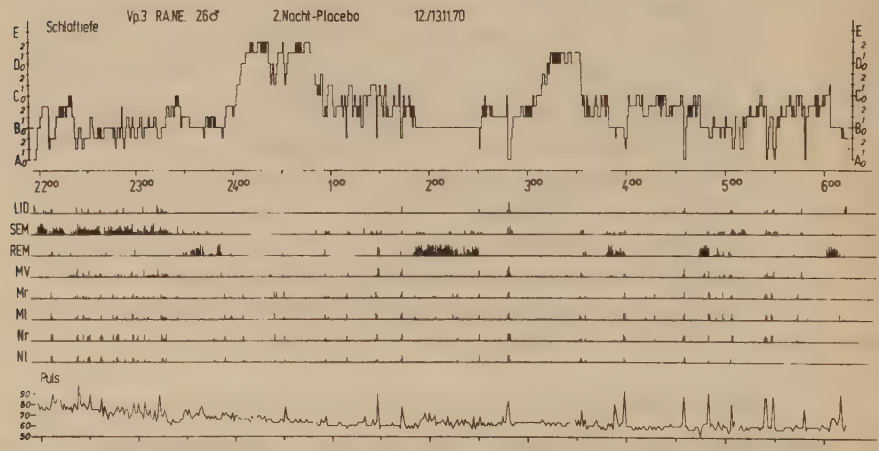

Abb. 3: Verlaufsdarstellung der Vigilanzschwankungen einer gesunden Versuchsperson. Die oberste Kurve zeigt die elektroencephalographisch bestimmten Vigilanzstadien.
LID = Lidflattern (Augenbewegungen im Wachzustand)
SEM = slow eye movement
REM = rapid eye movement
Mr = Muskelaktivität des rechten Masseters
Ml = Muskelaktivität des linken Masseters
Nr = muskuläre Aktivität der rechten Nackenmuskulatur
Nl = muskuläre Aktivität der linken Nackenmuskulatur
MV = Mechanogramm

Nach Zeichnen der Verlaufsdarstellungen wurde eine vergleichende Beurteilung der einzelnen Meßgrößen vorgenommen. Es wurden Mittelwerte errechnet, so daß der Vergleich der Befunde nach Doxepin mit denen nach Placebo numerisch ausgedrückt werden konnte. Die Berechnungen beziehen sich entweder auf die gesamte Ableitungsdauer oder nur auf die einzelnen vollständigen Zyklen.

III. MATERIAL

Bei den drei gesunden Versuchspersonen handelte es sich um männliche Studenten im Alter von 26, 25 und 26 Jahren. Bei dem einen Patienten handelte es sich um einen Narkoleptiker im Alter von 35 Jahren, bei dem im Routine-EEG Schlafzyklen unter tags ohne besondere Anomalien festgestellt worden waren.

Die Auswertung erfolgte somit an acht EEG-Kurven. Die Zeitdauer der Ableitungen betrug in beiden Nächten für die jeweilige Versuchsperson 7 Std. 47 Min. und 6 Std. 3 Min., 8 Std. 26 Min. und 8 Std. 30 Min., 7 Std. 43 Min. und 7 Std. 30 Min., 8 Std. 16 Min. in der 1. und 2. Nacht. Am Morgen mußten einige Ableitungen noch vor dem spontanen Erwachen abgebrochen werden.

IV. BEOBACHTUNGEN

Zum Vergleich der Ergebnisse nach Doxepin und Placebo einerseits und andererseits zum Vergleich der einzelnen Versuchspersonen untereinander wurden Tabellen aufgestellt.

In Abb. 4 sind für jede Versuchsperson und jeden Zyklus die mittlere Schlaftiefe, die Zeitdauer, der prozentuale Anteil der NON-REM- und REM-Perioden sowohl für die Nacht nach Doxepin wie auch nach Placebo dargestellt.

		Dox.	Plac.	Dox.	Plac.	Dox.	Plac.	Dox.	Pla
		Vp. 1		Vp. 2		Vp. 3		Vp. 4	
1. Zyklus	Dauer (Min.)	225	180	240	180	101	121	126	137
	NON-REM %	86,7	86,2	97,1	86,7	50,5	71,4	65,9	81,
	REM %	13,3	13,8	2,1	13,3	49,5	28,6	34,1	18,
	Mittl.Schlaft.	6,4	5,2	6,5	5,1	5,3	3,0	5,2	2,
2. Zyklus	Dauer (Min.)	56	118	131	167	74	196	222	139
	NON-REM %	75	57,7	85,5	79,1	74,4	79,1	90,1	71,
	REM %	25	42,3	14,5	20,9	25,6	20,9	9,9	28,
	Mittl.Schlaft.	6,6	3,8	5,3	5,2	6,1	5,9	5,3	4,
3. Zyklus	Dauer (Min.)	103				114	89	180	137
	NON-REM %	74,7				76,4	86,6	57,8	71,
	REM %	25,3				23,6	13,4	42,2	28,
	Mittl.Schlaft.	3,6				3,7	5,4	4,1	4,
4. Zyklus	Dauer (Min.)					102	72		
	NON-REM %					79,5	61,2		
	REM %					20,5	38,8		
	Mittl.Schlaft.					3,8	4,0		

Abb. 4: Tabelle für die Dauer der einzelnen Zyklen, den prozentualen Anteil der NON-REM- und REM-Perioden und der mittleren Schlaftiefe bezüglich der einzelnen Versuchspersonen nach Doxepin und nach Placebo.

In der Abb. 5 sind jeweils die Zeiten eingetragen, die bis zum Eintritt der jeweiligen Schlafstadien im ersten Zyklus nötig waren.

	A_1	A_2	B_o	B_1	B_2	C_o	C_1	C_2	D_o	D_1	D_2	E
Vp.1 GE.SE.Dox.7	6	8	19	32	34	36	35	37	38	39	61	
Plac.7	8	11	17	18	32	53	57	98	100	102	108	
Vp.2 BE.SU.Dox.8	7	9	16	17	21	22	32	37	36	102		
Plac.7	18	21	25	27	35	44	48		103			
Vp.3 RA.NE.Dox.1	2	4	6	14	16	20	23	39				
Plac.1	2	4	5	6	23							
Vp.4SCH.KL.Dox.2	3	4	6	7	8	17	19	24	42	68		
Plac.3	4	5	8	12	22	24	25	30				

Abb. 5: Tabelle der Einschlafzeiten (Min.) bezüglich des ersten Eintritts in das jeweilige Vigilanzstadium

Die Zeitdauer und das Einsetzen der 1. REM-Periode bei allen Versuchspersonen nach Doxepin und Placebo ist aus Abb. 6 ersichtlich.

	1.REM-P		Dauer d.1.REM-P	
	Plac.	Dox.	Plac.	Dox.
Vp.1	155	165	25	30
Vp.2	156	235	24	5
Vp.3	84	111	35	50
Vp.4	120	83	25	43

Abb. 6: Zeit in Minuten bis zum Einsetzen der ersten REM-Periode und deren Zeitdauer

Die einzelnen Versuchspersonen wurden bezüglich der Unterschiede in den Nächten mit Doxepin oder Placebo nach folgenden Kriterien beurteilt: Anzahl und Vollständigkeit der Zyklen,

Dauer der Zyklen, mittlere Schlaftiefe auf die gesamte Ableitungsdauer bezogen (Abb. 7), Schlafeintritt, Dauer der hypnotischen Wirkung, Anzahl der REM-Perioden, prozentuale Gesamtdauer der REM-Perioden (Abb. 8), prozentuale Dauer der einzelnen REM-Perioden, einsetzen der ersten REM-Perioden und deren Zeitdauer, Pulsfrequenz und Muskelaktivität.

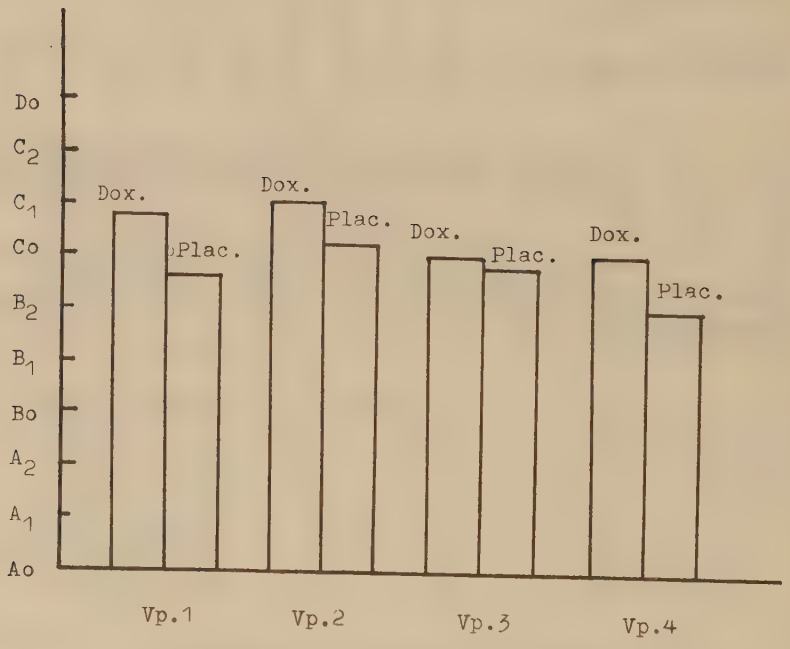

Abb. 7: Mittlere Schlaftiefen im Vergleich der Nächte nach Doxepin und Placebo

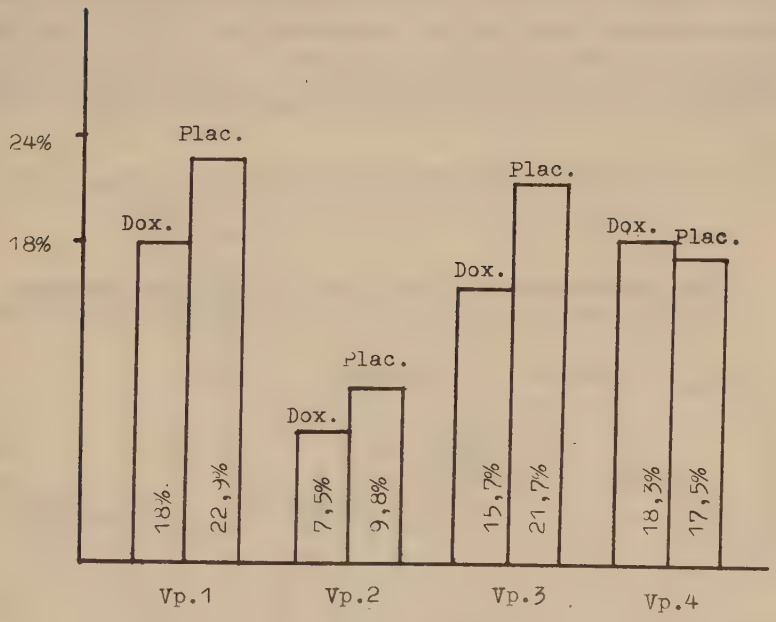

Abb. 8: Prozentuale Verteilung der REM-Perioden nach Doxepin und nach Placebo

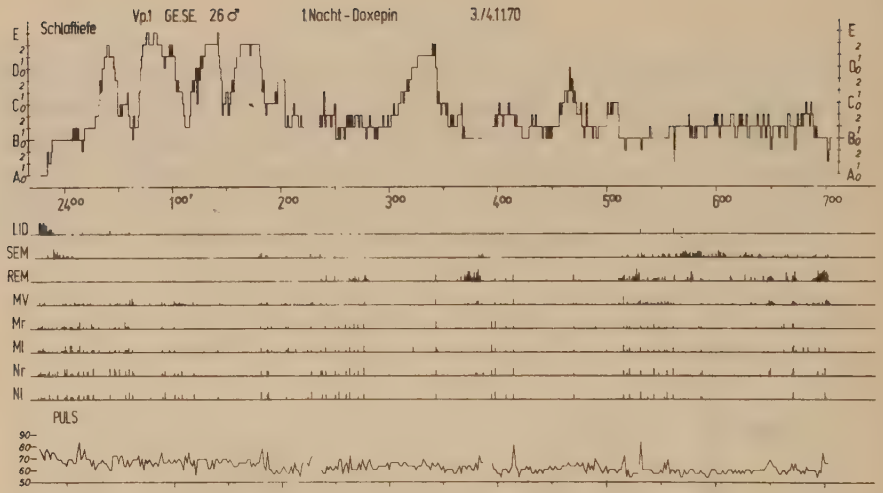

Abb. 9: Vigilanzschwankungen nach Doxepin bei einer gesunden Versuchsperson (Vp. 1 GE.SE. 26 J. männlich 3/4.11.70)

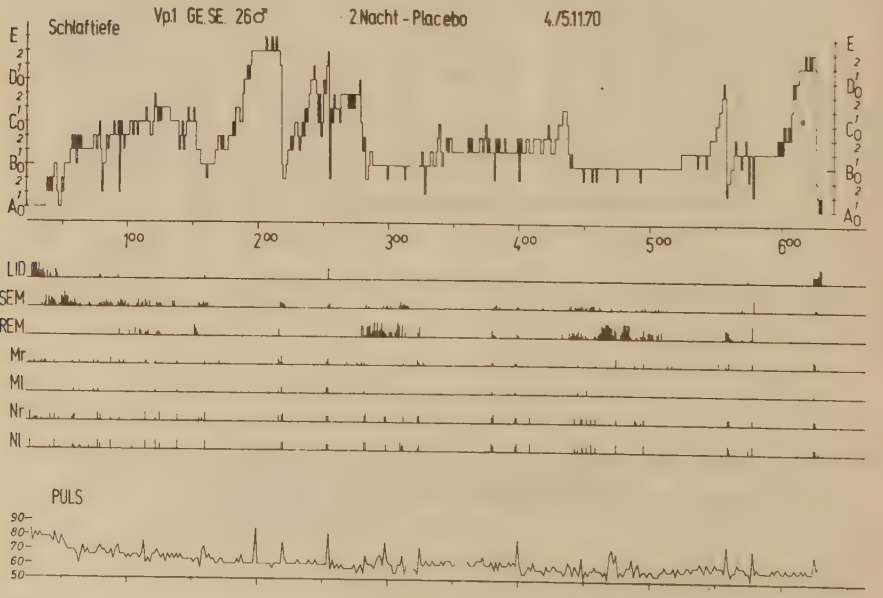

Abb. 10: Vigilanzschwankungen nach Placebo bei einer gesunden Versuchsperson (Vp. 1 GE.SE. 26 J. männlich 4/5.11.70)

Versuchsperson I: SE.GE. männlich 26 Jahre, abgeleitet am 3/4. und 4/5.11.1970

In den Schlaftiefendarstellungen (Abb. 9,10) waren drei Zyklen erkennbar. Nach Doxepin waren die Zyklen besser gegliedert und der dritte Zyklus klang mit einer langen REM-Periode von 103 Minuten (early morning sleep) aus. Nach Placebo wurde der dritte Zyklus nicht vollendet, weil die Ableitung vorzeitig um 6 Uhr 30 abgebrochen wurde. Die Dauer des ersten Zyklus war nach Doxepin um 45 Minuten verlängert, während im zweiten Zyklus eine Verkürzung um 64 Minuten zu verzeichnen war (Abb. 11).

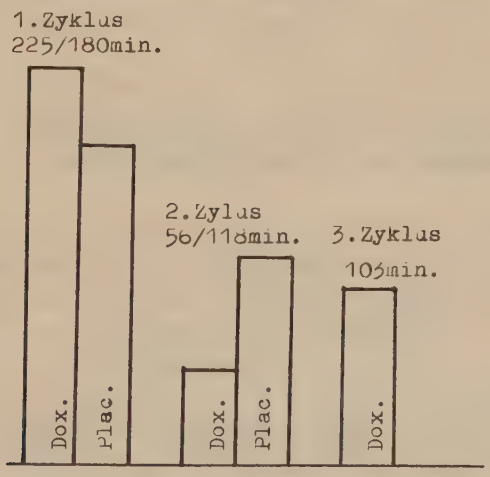

Abb. 11: Dauer der einzelnen Zyklen bei Vp. 1 (GE.SE. 26 J., männlich, 3/4. und 4/5.11.1970)

Die mittlere Schlaftiefe, bezogen auf die gesamte Ableitungsdauer (Abb. 7), erreichte nach Doxepin einen Indexwert von 6,8. Das entspricht einem Schlaftiefenstadium zwischen C_0 und C_1. Dagegen lag der Indexwert nach Placebo bei 5,6, was einer Schlaftiefe zwischen B_2 und C_0 entspricht. Die

mittlere Schlafvertiefung nach Doxepin betrifft vor allem den ersten und zweiten Zyklus (Abb. 12). Ein Gewöhnungseffekt in Form von zunehmender Schlaftiefe bei der Ableitung nach Placebo ist nicht erkennbar. Die hypnotische Wirkung schien nach der vierten Stunde aufzuhören.

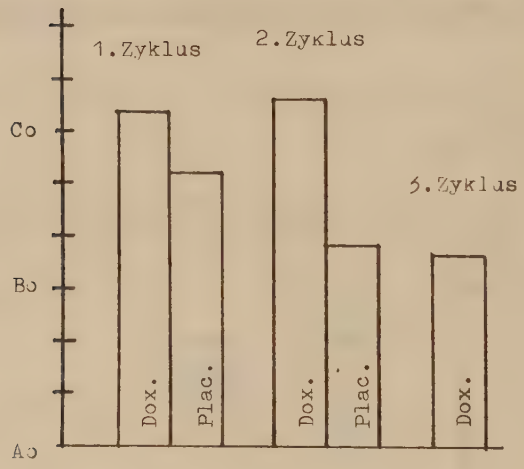

Abb. 12: Mittlere Schlaftiefe in den einzelnen Zyklen bei Vp. 1 (GE.SE. 26 J., männlich, 3/4. und 4/5.11.1970)

Der Eintritt des Schlafes (Abb. 13,5) erfolgte nach Doxepin früher. Das Stadium C_1 wurde bei Doxepin nach 36 Minuten erreicht. Bei Placebo dagegen erst nach 53 Minuten. Der tiefere Schlaf, z. B. das Stadium D_2, wurde nach Doxepin schon nach 39 Minuten erreicht, nach Placebo erst in der 102. Minute.

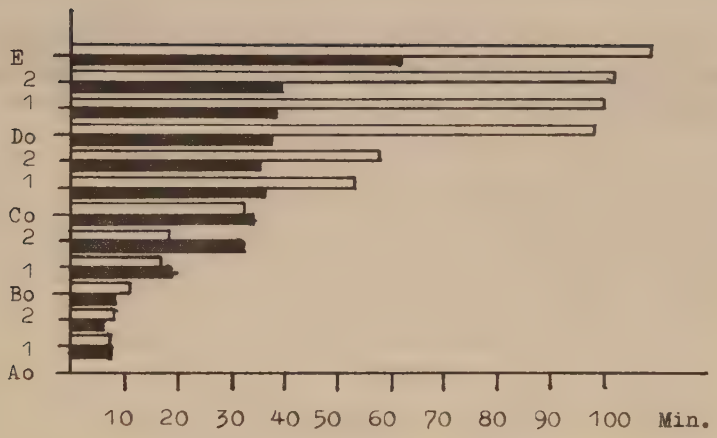

Abb. 13: Einschlafzeiten bei Vp. 1 (GE.SE. 26 J., männlich, 3/4. und 4/5.11.1970) nach Doxepin ▬▬ und nach Placebo ▬▬

In der Nacht nach Doxepin traten drei REM-Perioden und nach Placebo nur zwei REM-Perioden auf. Die dritte REM-Periode fehlte nach Placebo, wahrscheinlich weil der letzte Zyklus nicht vollständig war. Der Anteil des REM-Schlafes an der Gesamtschlafdauer blieb mit 18 % nach Doxepin und mit 22,9 % nach Placebo innerhalb der Norm von 18 - 24 % (3,17,18) für den normalen REM-Schlaf. Allerdings wurde der REM-Schlaf nach Doxepin um 4,9 % verringert (Abb. 8), was auf das Fehlen des dritten Zyklus nach Placebo und die REM-Reduktion nach Doxepin im zweiten Zyklus (25 %/42,3 %) zurückzuführen ist (Abb. 14). Im ersten Zyklus trat nur eine minimale REM-Reduktion nach Doxepin auf (13,3 %/13,8 %). Die erste REM-Periode begann nach Placebo in der 155. Minute, während sie nach Doxepin etwas verspätet in der 165. Minute einsetzte (Abb. 6).

Die Pulsfrequenz lag nach Doxepin etwas höher als nach Placebo. Dies gilt auch für Stadien des tieferen Schlafes. In den REM-Perioden traten jeweils Pulsbeschleunigungen auf.

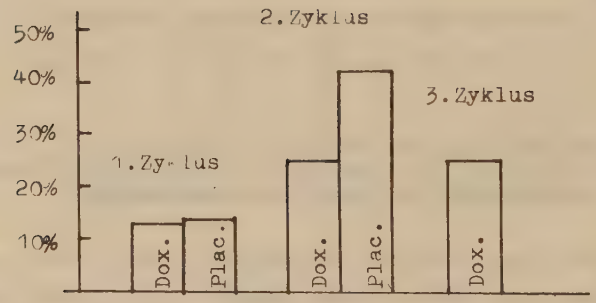

Abb. 14: Prozentualer Anteil der REM-Perioden an der Dauer der einzelnen Zyklen bei Vp. 1 (GE.SE. 26 J., männlich 3/4. und 4/5.11.1970)

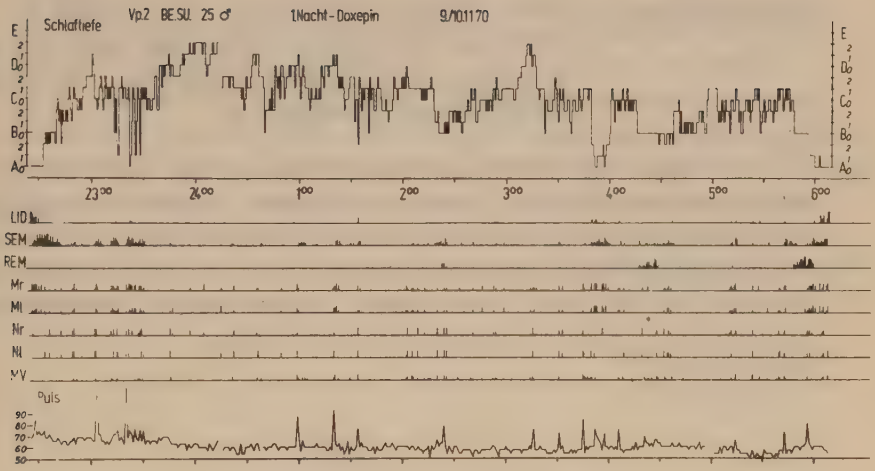

Abb. 15: Vigilanzschwankungen nach Doxepin bei einer gesunden Versuchsperson (Vp. 2 BE.SU. 25 J., männlich 9/10.11.70)

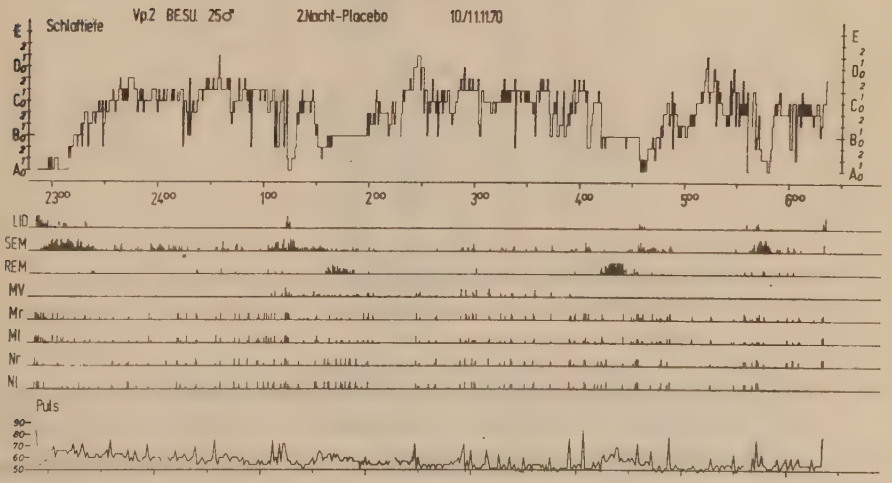

Abb. 16: Vigilanzschwankungen nach Placebo bei einer gesunden Versuchsperson (Vp. 2 BE.SU. 25 J., männlich 10/11.11.70)

Versuchsperson 2: BE.SU. männlich, 25 Jahre, abgeleitet am 9/10. und am 10/11.11.1970. Zur Zeit der Untersuchung hatte die Versuchsperson eine leichte Erkältung mit Bronchitis.

Bei der zweiten Versuchsperson ergaben die Verlaufsdarstellungen (Abb. 15,16) in beiden Nächten jeweils drei Zyklen, von denen aber nur die beiden ersten vollständig sind. Die Dauer des ersten Zyklus betrug nach Doxepin eine Stunde mehr als nach Placebo (240/280 Min.). Der zweite Zyklus dagegen dauerte nach Placebo um 36 Minuten länger als nach Doxepin (131/167) (Abb. 17,4).

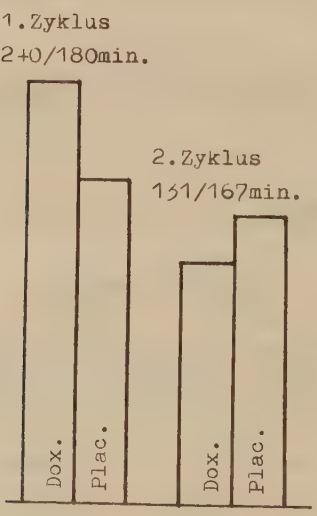

Abb. 17: Dauer der einzelnen Zyklen bei Vp. 2 (BE.SU. 25 J., männlich 9/10. und 10/11.11.1970)

Eine Gewöhnung scheint nicht einzutreten, denn nach Doxepin waren die maximalen Schlaftiefen in den einzelnen Zyklen vertieft, während nach Placebo im Ganzen keine so tiefen Stadien erreicht wurden. Die mittlere Schlaftiefe im ersten Zyklus

erreichte nach Doxepin ein Stadium zwischen C_o und C_1, nach Placebo nur das Stadium B_2. Im zweiten Zyklus war der Unterschied der mittleren Schlaftiefen gering. Die Indexwerte (5,3 nach Dox., 5,2 nach Plac.) entsprechen ungefähr einer Schlaftiefe von B_2 (Abb. 18). Auf die gesamte Ableitungsdauer bezogen, erreichte die mittlere Schlaftiefe nach Doxepin einen Indexwert von 7, entsprechend dem Stadium C_1, während nach Placebo ein Indexwert von nur 6,2, entsprechend dem Stadium C_o, erreicht wurde (Abb. 7). Diese mittlere Schlafvertiefung fand hauptsächlich im ersten Zyklus statt.

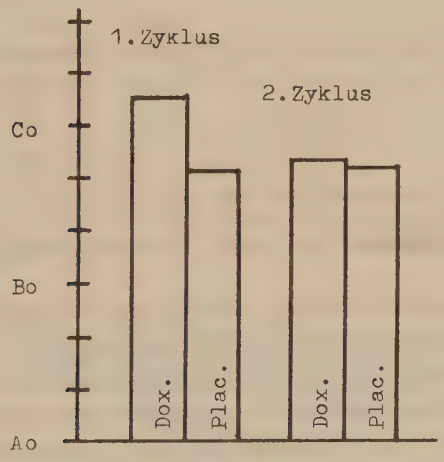

Abb. 18: Mittlere Schlaftiefe in den einzelnen Zyklen bei Vp. 2 (BE.SU. 25 J., männlich 9/10. und 10/11.11.1970)

Das Einschlafen erfolgte nach Doxepin wesentlich schneller (Abb. 19). Das Schlafstadium C_1 wurde nach Doxepin in der 22. Minute erreicht, nach Placebo dagegen erst in der 44. Minute. Tiefere Schlafstadien wie D_2 wurden während des ersten Zyklus nur nach Doxepin erreicht.

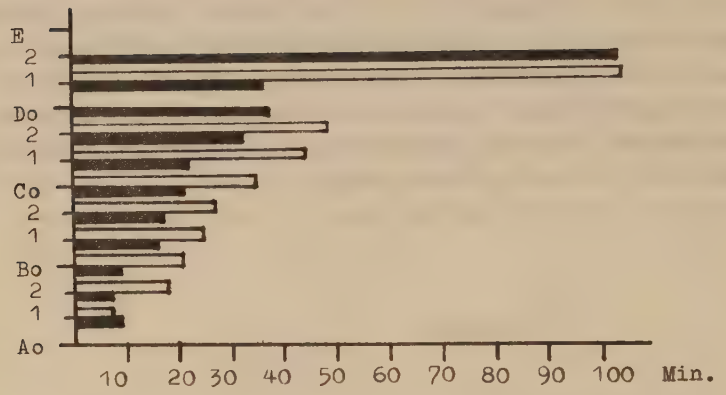

Abb. 19: Einschlafzeiten bei Vp. 2 (BE.SU. 25 J., männlich 9/10. und 10/11.11.70) nach Doxepin ▬▬ und nach Placebo ▭

In beiden Nächten traten jeweils zwei vollständige REM-Perioden auf. In der Nacht nach Doxepin wurde eine dritte REM-Periode infolge exogener Weckreize nicht beendet. Der Anteil des REM-Schlafes an der gesamten Ableitungsdauer betrug 7,5 % nach Doxepin, und 9,8 % nach Placebo (Abb. 8). Damit lagen beide Werte weit unter der Form. Die REM-Reduktion nach Doxepin (2,3 %) ist besonders im ersten Zyklus ausgeprägt (Abb. 20). Nach Placebo lag hier der REM-Anteil bei 13,3 %, nach Doxepin dagegen nur bei 2,1 %. Im zweiten Zyklus betrug die Differenz der REM-Perioden 6,4 % (Dox.: 14,5 %, Plac.: 20,9 %). Nach Placebo setzte die erste REM-Periode in der 156. Minute ein, während sie nach Doxepin wesentlich später in der 235. Minute begann (Abb. 6).

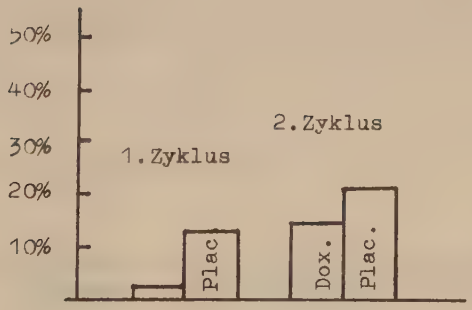

Abb. 20: Prozentualer Anteil der REM-Perioden an der Dauer der einzelnen Zyklen bei Vp. 2 (BE.SU. 25 J., männlich 9/10. und 10/11.11.1970)

Die Pulsfrequenz lag nach Doxepin deutlich höher. Pulsbeschleunigungen traten unter anderem auch in den REM-Perioden auf.

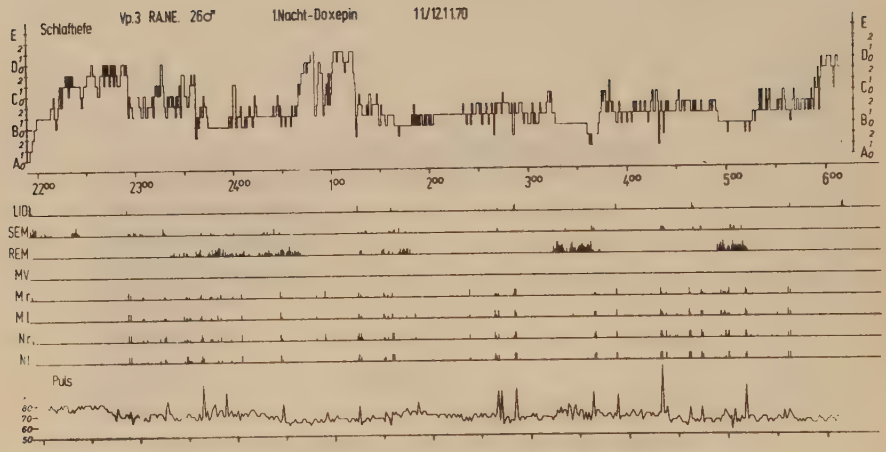

Abb. 21: Vigilanzschwankungen nach Doxepin bei einer gesunden Versuchsperson (Vp. 3 RA.NE. 26 J., männlich, 11/12.11.70)

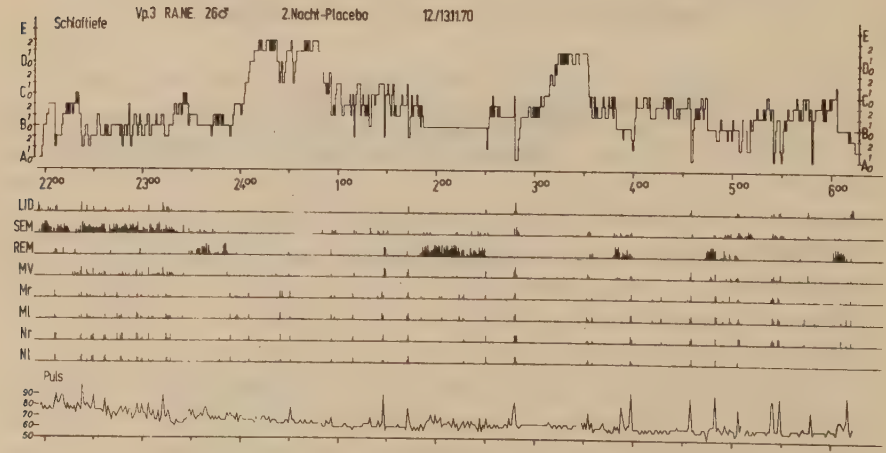

Abb. 22: Vigilanzschwankungen nach Placebo bei einer gesunden Versuchsperson (Vp. 3 RA.NE. 26 J., männlich 12/13.11.70)

Versuchsperson 3: RA.NE. männlich, 26 Jahre, abgeleitet am 11/12. und am 12/13.11.1970

Beide Nächte (Abb. 21,22) verliefen bei der dritten Versuchsperson in 5 Zyklen. Auch hier war jeweils der letzte Zyklus nicht vollständig. Nach Doxepin war eine Verkürzung des ersten Zyklus um 20 Minuten (Dox. 101 Min., Plac. 121 Min.) und des zweiten um 122 Minuten (Dox. 74 Min., Plac. 196 Min.) zu verzeichnen. In den folgenden dritten und vierten Zyklen trat eine Zyklusverlängerung nach Doxepin auf. Der Unterschied betrug im dritten Zyklus 25 Minuten und im vierten Zyklus 30 Minuten (Abb. 23).

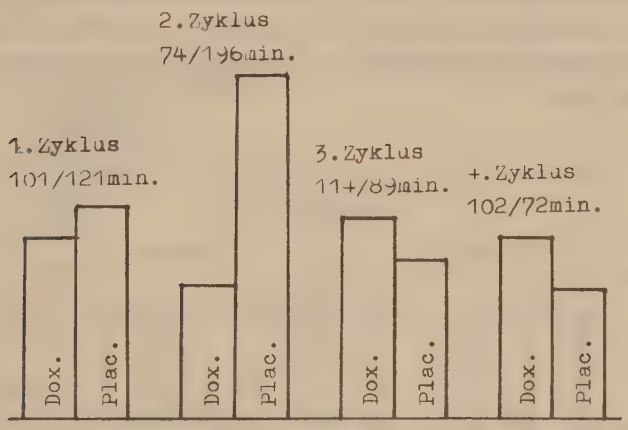

Abb. 23: Dauer der einzelnen Zyklen bei Vp. 3 (RA.NE. 26 J., männlich 11/12. und 12/13.11.70)

In beiden Nächten zeigte die mittlere Schlaftiefe bezogen auf die gesamte Ableitungsdauer keinen nennenswerten Unterschied (Index von 6,0 und 5,88) und entsprach einem Stadium B_2 (Abb. 7). Die Versuchsperson erreichte jedoch jeweils im zweiten Zyklus eine maximale Schlaftiefe von D_2 nach Placebo, während nach Doxepin nur das Stadium D_1 für annähernd die gleiche Zeitdauer erreicht wurde. Beim Vergleich der mittleren Schlaftiefen in den

einzelnen Zyklen (Abb. 24) tritt besonders im ersten Zyklus eine erhebliche Schlafvertiefung nach Doxepin ein. Der Indexwert von 5,3 entsprach einem Stadium zwischen B_2 und C_o. Nach Placebo wurde nur ein mittleres Stadium von B_o erreicht. Im zweiten Zyklus war eine geringere mittlere Schlafvertiefung nach Doxepin festzustellen. Die Indexwerte entsprachen einem Stadium C_o. Im dritten und vierten Zyklus war nach Placebo ein tieferes mittleres Schlafstadium zu verzeichnen als nach Doxepin. Im dritten Zyklus betrug die mittlere Schlaftiefe nach Doxepin einen Indexwert zwischen B_o und B_1, nach Placebo einen Indexwert zwischen B_2 und C_o. Im vierten Zyklus ist der Unterschied weniger ausgeprägt. Die mittlere Schlaftiefe nach Placebo entsprach dem Stadium B_1, während die nach Doxepin etwas geringer war.

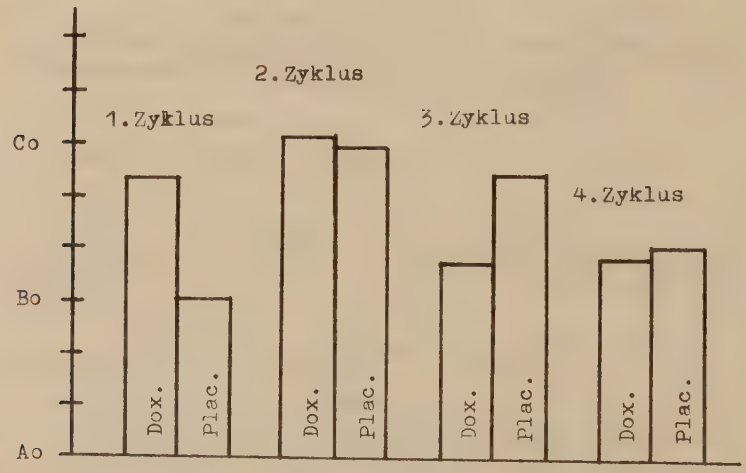

Abb. 24: Mittlere Schlaftiefe in den einzelnen Zyklen bei Vp. 3 (RA.NE. 26 J., männlich 11/12. und 12/13.11.1970)

Beim Vergleich der Verlaufsdarstellungen ist eine Schlafvertiefung nach Doxepin für 2 Stunden festzustellen.

Der Eintritt des Schlafes erfolgte nach Doxepin wie auch nach Placebo relativ schnell (Abb. 25). Das Stadium C_1 wurde nach Doxepin in der 20. Minute erreicht, während nach Placebo dieses Stadium im ersten Zyklus überhaupt nicht erreicht wurde (Abb. 5). In beiden Nächten fiel ein flacher Verlauf des ersten Zyklus auf. Nach Doxepin lag die maximale Schlaftiefe bei D_o und nach Placebo bei C_o.

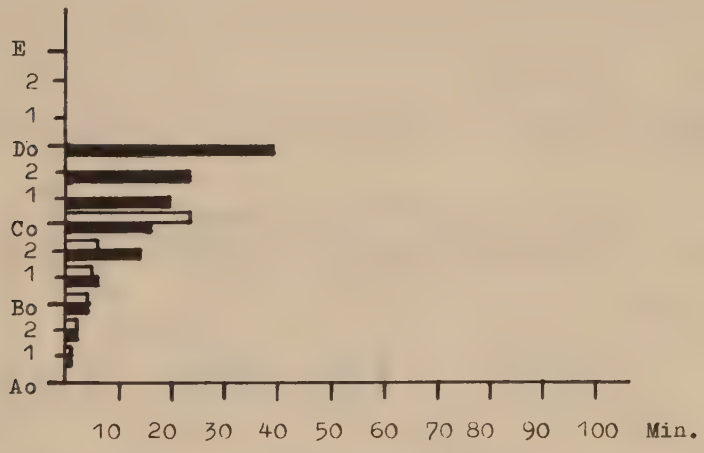

Abb. 25: Einschlafzeiten bei Vp. 3 (RA.NE. 26 J., männlich, 11/12. und 12/13.11.70) nach Doxepin ▬▬ und nach Placebo ▭

Die Anzahl der vollständigen REM-Perioden war in beiden Nächten gleich. Die fünfte REM-Periode in der Nacht nach Placebo konnte nicht bis zum Ende aufgezeichnet werden. Der prozentuale Anteil der REM-Perioden an der Gesamtschlafdauer (Abb. 8) lag nach Doxepin bei 15,7 %, was unterhalb der Norm liegt, und nach Placebo bei 21,7 %. Diese mittlere REM-Reduzierung nach Doxepin betraf nur den vierten Zyklus (Abb. 26). Der zeitliche Anteil dieser REM-Perioden nach Doxepin lag bei 20,5 %, nach Placebo dagegen bei 38,8 %. In allen vor-

angehenden Zyklen war ein höherer prozentualer Anteil der REM-Perioden nach Doxepin zu verzeichnen. Die erste REM-Periode setzte nach Placebo in der 84 Minute ein, während sie nach Doxepin später in der 111. Minute begann (Abb. 6).

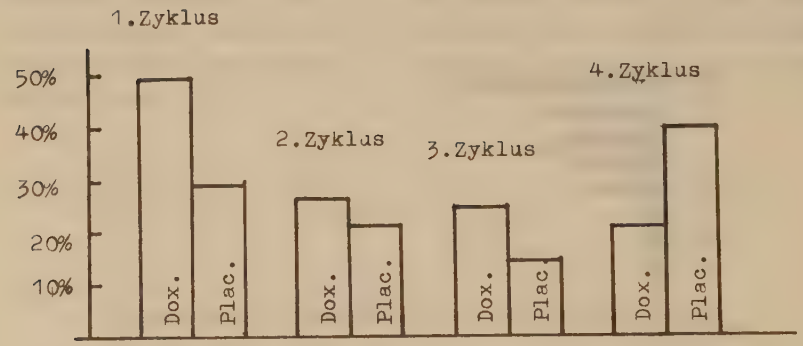

Abb. 26: Prozentualer Anteil der REM-Perioden an der Dauer der einzelnen Zyklen bei Vp. 3 (RA.NE. 26 J., männlich, 11/12. und 12/13.11.70)

Die Aufzeichnung der Pulsfrequenz ließ vor allem in der zweiten Hälfte der Nacht nach Doxepin eine Erhöhung gegenüber der Nacht nach Placebo erkennen. Außerdem kamen in beiden Nächten häufig Spitzenwerte der Pulsfrequenz vor, besonders nach Weckreizen im leichten Schlaf.

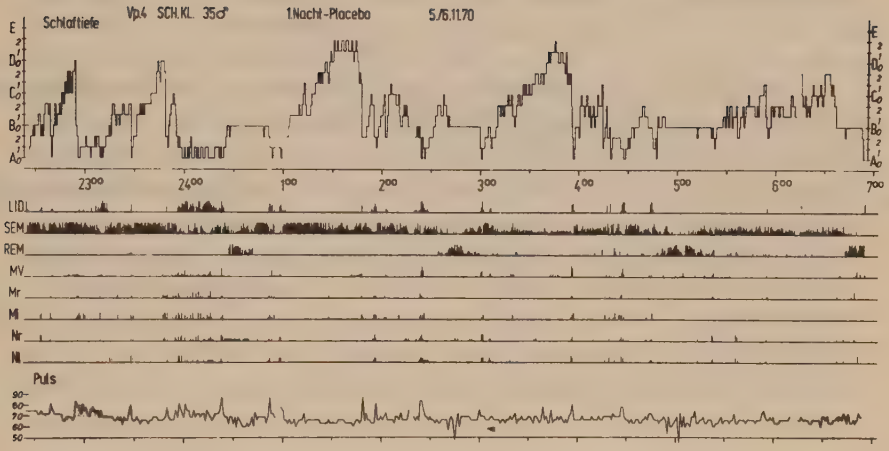

Abb. 27: Vigilanzschwankungen bei einem Narkoleptiker nach Placebo (Vp. 4 SCH.KL., männlich, 5/6.11.70)

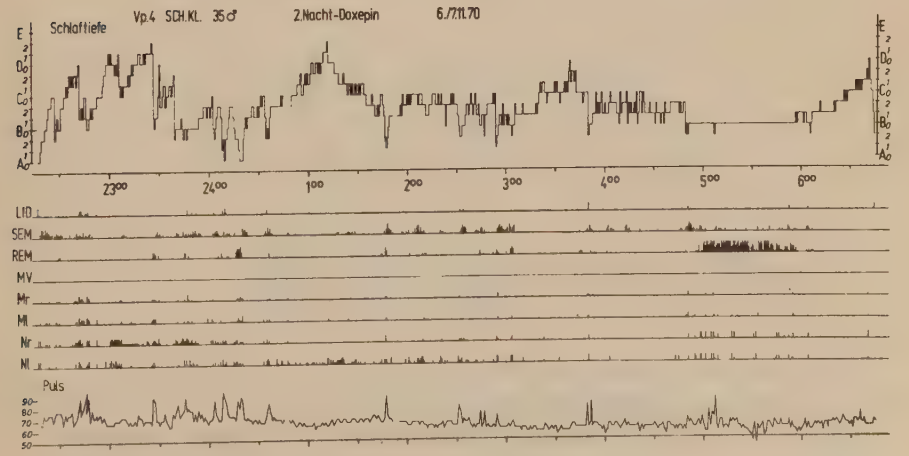

Abb. 28: Vigilanzschwankungen bei einem Narkoleptiker nach Doxepin (Vp. 4 SCH.KL. 35 J., männlich, 6/7.11.70)

Versuchsperson 4: SCH.KL. männlich, 35 Jahre, abgeleitet am 5/6. und am 6/7.11.1970.

Bei dieser Versuchsperson handelte es sich um einen Narkoleptiker. Bei ihm wurde zunächst das Placebo (Abb. 27) injeziert und erst die zweite Nacht verlief unter dem Einfluß von Doxepin (Abb. 28). Beide Nächte verliefen in drei vollständigen Zyklen. Ein vierter Zyklus wurde jeweils nicht vollendet. Der erste Zyklus war nach Doxepin (126 Min.) um 11 Minuten kürzer als nach Placebo (137 Min.) (Abb. 29). Die beiden weiteren Zyklen dagegen waren nach Doxepin länger als nach Placebo. Die größte Zyklusverlängerung nach Doxepin trat im zweiten Zyklus auf und betrug 83 Minuten (Dox. 223 Min./Plac. 139 Min.). Der dritte Zyklus wies nur eine Zeitdifferenz von 43 Minuten auf.

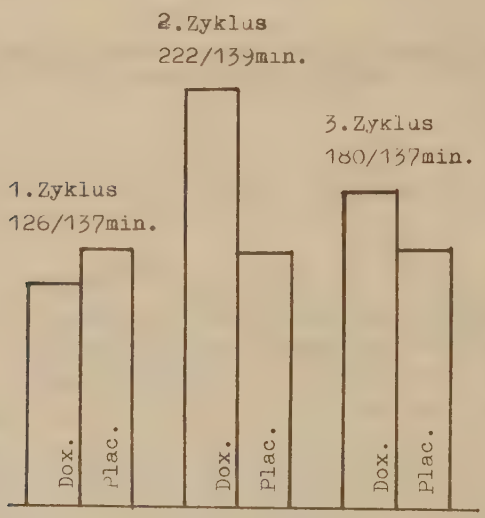

Abb. 29: Dauer der einzelnen Zyklen bei Vp. 4 (SCH.KL. 35 J., männlich, 5/6. und 6/7.11.70)

In der Nacht nach Doxepininjektion wurde eine mittlere Schlaftiefe (Abb. 7) um das Stadium C_o (Indexwert von 6,0) erreicht, während nach Placebo die mittlere Schlaftiefe bei

Stadium B_2 (Indexwert von 5,0) lag. Die Schlafvertiefung traf nur für den ersten Zyklus zu (Abb. 30). Hier blieb der Narkoleptiker nach Placebo bei einer mittleren Schlaftiefe von B_o, während sie nach Doxepin zwischen B_2 und C_o lag. In den folgenden beiden Zyklen wurden jeweils die tieferen Mittelwerte nach Placebo erzielt. Im allgemeinen war nach Doxepin der erste Zyklus tiefer und gleichmäßiger, was als Folge der Wirksubstanz oder als eine Gewöhnung an die Untersuchungssituation gewertet werden kann.

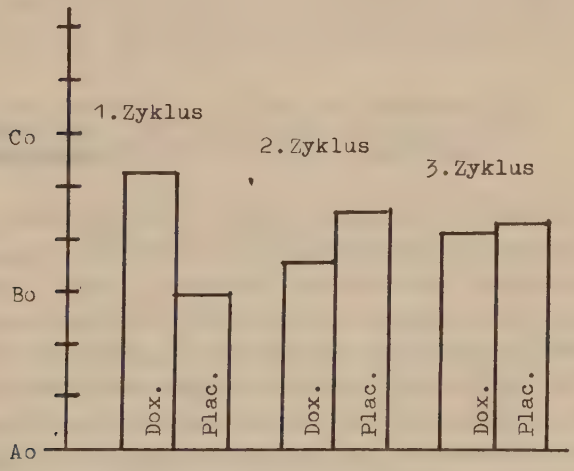

Abb. 30: Mittlere Schlaftiefe in den einzelnen Zyklen bei Vp. 4 (SCH.KL. 35 J., männlich, 5/6. und 6/7.11.70)

Der Schlaf trat in beiden Nächten relativ schnell ein. Nach Placebo waren starke Vigilanzschwankungen im ersten Zyklus zu verzeichnen, die jedoch nach Doxepin nicht mehr vorhanden waren. Der Verlauf der Einschlafzeiten (Abb. 31) zeigte bis Stadium B_o einen annähernd gleichen Verlauf. Tiefere Stadien wurden nach Placebo erst später oder gar nicht erreicht. Das

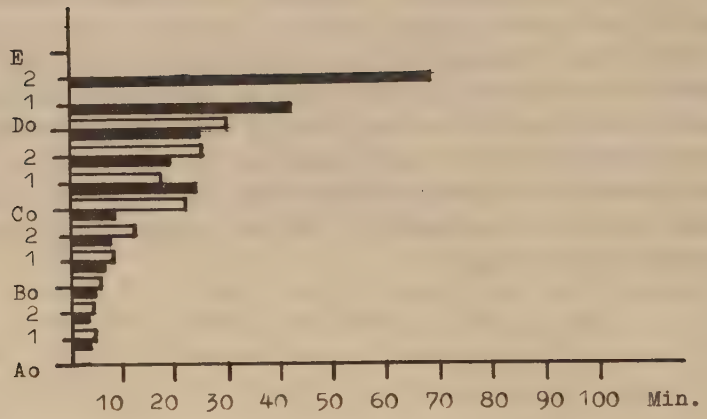

Abb. 31: Einschlafzeiten bei Vp. 4 (SCH.KL. 35 J., männlich, 5/6. und 6/7.11.70) nach Doxepin ▬▬ und nach Placebo ═══

Stadium C_0 wurde nach Doxepin in der 8. Minute erreicht, nach Placebo jedoch erst in der 22. Minute. Im ersten Zyklus wurde nach Placebo als tiefstes Stadium D_0 nicht überschritten, während nach Doxepin das Stadium D_2 erreicht wurde (Abb. 5). Der prozentuale Anteil der REM-Perioden gegenüber den NON-REM-Perioden lag nach Doxepin bei 17,5 % und nach Doxepin bei 18,3 %. Beide Werte lagen an der unteren Grenze der Norm, wobei der REM-Schlaf nach Doxepin geringfügig verlängert erschien (Abb. 8). In beiden Nächten wurden jeweils drei vollständige REM-Perioden registriert. Eine vierte REM-Periode wurde am Morgen nach Placebo angebrochen. Die erste REM-Periode setzte zum Unterschied zu den anderen Versuchspersonen nach Doxepin wesentlich früher, in der 83. Minute ein. (Abb. 6) Beim Vergleich der REM-Perioden in den einzelnen Zyklen (Abb. 32) trat im zweiten Zyklus eine REM-Reduzierung von ca. 20 Prozent ein. Im ersten und dritten Zyklus dagegen lag der Anteil der REM-Periode an der Zyklusdauer nach Doxepin höher als nach Placebo. Außerdem

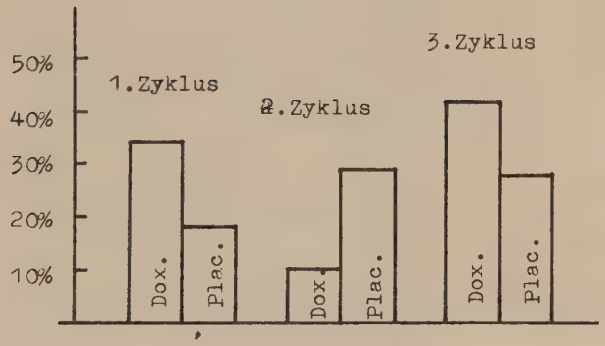

Abb. 32: Prozentualer Anteil der REM-Perioden an der Dauer der einzelnen Zyklen bei Vp. 4 (SCH.KL. 35 J., männlich 5/6. und 6/7.11.70)

konnte bei dieser Versuchsperson eine Dissoziation der REM-Periode beobachtet werden, was bei Narkolepsie besonders häufig auftritt. Bei solchen dissozierten REM-Perioden fehlen dann teilweise die entsprechenden EEG-Stadien (Abb. 33). Dies trat jedoch erst unter Einfluß von Doxepin in den ersten zwei Dritteln der Nacht auf. In den frühen Morgenstunden folgte dann eine ungewöhnlich langanhaltende REM-Periode von fast 80 Minuten Dauer mit einem äußerst gleichförmigen Ablauf der EEG-Aktivität.

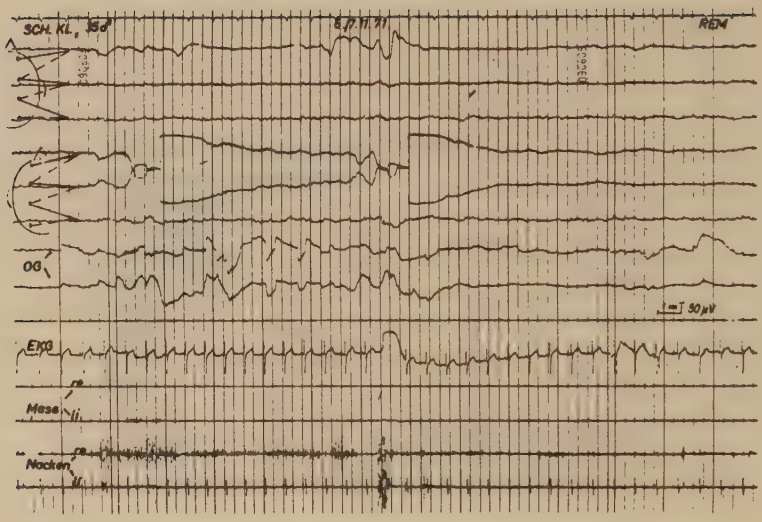

Abb. 33: Beispiel der Ableitung bei der Versuchsperson mit Narkolepsie in der Nacht nach Doxepin (Vp. 4, SCH.KL. 35 J., männlich, 6/7.11.70)

Eine andere Auffälligkeit zeigte die Untersuchung nach Placebo. Obschon hierbei reguläre REM-Perioden auftraten, bestanden dazwischen außergewöhnlich kontinuierliche Abläufe von langsamen pendelförmigen Bulbusbewegungen (SEM), die offenbar auf eine Dissoziation der orthodoxen Schlafstadien hinweisen (Abb. 34) Im allgemeinen sind die langsamen Bulbusbewegungen den leichteren Schlafstadien bis B_o zuzuordnen und werden dann entsprechend den tieferen Stadien geringer (22). Bei unserer Versuchsperson mit Narkolepsie trat dies jedoch erst unter Einfluß von Doxepin ein (Abb. 35). Nach Placebo waren die SEM-Aktivitäten in allen Stadien wesentlich stärker, außer in Stadium B_o, wo normalerweise mit die größten Aktivitäten auftreten (Abb. 36). Es trat keine Abnahme der Aktivitäten in den Stadien des tiefen Schlafs auf. Es war vielmehr die erhöhte Aktivität der leichteren Stadien bis zum Stadium D_2 erhalten.

Die Pulsfrequenz schien sich in der ersten Hälfte der beiden Nächte gleich zu verhalten. In der zweiten Hälfte lagen die Werte der Pulsfrequenz nach Doxepin unter denen nach Placebo.

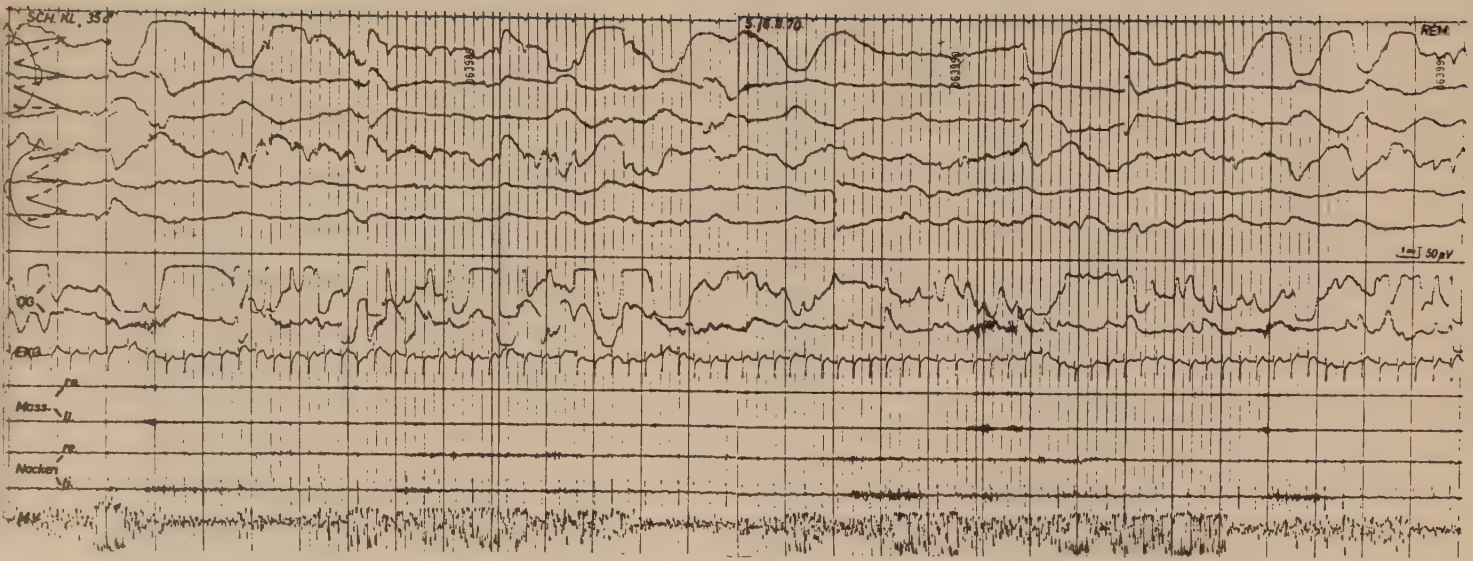

Abb.34: Beispiel der Ableitung bei der Versuchsperson mit Narkolepsie in der Nacht nach Placebo
(Vp.4, SCH.KL. 35J. männlich 5/6.11.70)

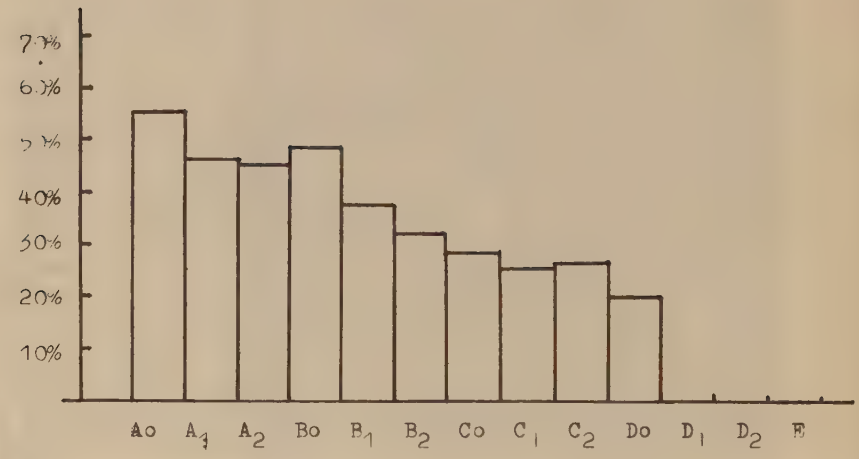

Abb. 35: SEM-Aktivität in den einzelnen Schlafstadien bei Vp. 4 (SCH.KL. 35 J., männlich, 6/7.11.70) nach Doxepin

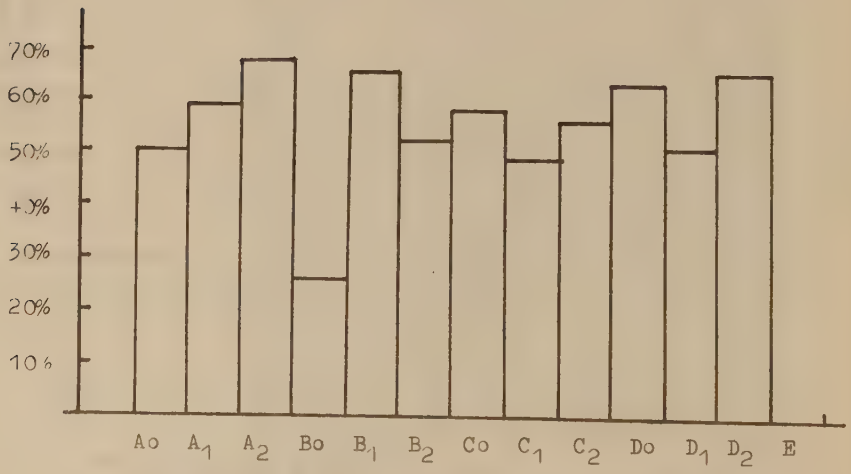

Abb. 36: SEM-Aktivität in den einzelnen Schlafstadien bei Vp. 4 (SCH.KL. 35 J., männlich 5/6.11.70) nach Placebo

Allgemeine Beobachtungen

Myogramm:

Periodische Aktivitätsformen bestanden in allen Zyklen. In Schlafstadien tiefer als C_o nahm die muskuläre Aktivität stark ab, was mit den Ergebnissen von M.C. Laub (20) übereinstimmt. Bei jeder REM-Periode trat eine relative muskuläre Aktivitätsminderung ein. Eine gesetzmäßige Koppelung der muskulären Aktivität an NON-REM- und REM-Perioden fehlte bei unseren Versuchspersonen. Es gab einzelne REM-Perioden, in denen die muskuläre Aktivität reduziert erschien. Von den insgesamt 28 REM-Perioden der Versuchsreihe waren nur 6 ohne muskuläre Aktivität (Abb. 37). Außerdem traten diese nach Placebo auf. Bezüglich der Periodik war kein Unterschied zwischen Doxepin und Placebo feststellbar. Eine besondere Aktivitätsänderung des M.masseter, insbesondere verlängerte Dauer der Einzelaktivitäten (7), konnte nicht festgestellt werden. Die Muskelaktivität im allgemeinen schien nach Doxepin bei Versuchsperson 2, 3 und 4 vermindert, während sie bei Versuchsperson 1 eher verstärkt war.

REM-P		1.	2.	3.	4.	5.
Vp.1	Dox.	+	+	+		
	Plac.	+	+	+		
Vp.2	Dox.	+	+	+		
	Plac.	+	+	+		
Vp.3	Dox.	+	+	+	+	+
	Plac.	0	0	0	+	+
Vp.4	Dox.	+	+	+		
	Plac.	0	0	0		

Abb. 37: Verteilung der muskulären Aktivität auf die einzelnen REM-Perioden

Die Mechanogramme waren wegen technischer Mängel nicht auswertbar.

Subjektive Befunde:

Versuchsperson 1, 2 und 3 schienen nach der ersten Nacht in ihrer psychophysischen Leistung vermindert zu sein. Sie klagten insbesondere über Schläfrigkeit, muskuläre Hypotonie und Konzentrationsunfähigkeit.

V. Vergleichende Resultate

1. Bei allen Versuchspersonen veränderte Doxepin die Anzahl der vollständigen Zyklen nicht.

2. Aus der Dauer der einzelnen Zyklen war keine Gesetzmäßigkeit abzuleiten. Bei zwei Versuchspersonen verlängerte Doxepin den ersten Zyklus, während es bei den anderen beiden Versuchspersonen diesen Zyklus verkürzte. Bei dem Patienten mit Narkolepsie konnte dagegen im zweiten Zyklus eine erhebliche Verlängerung (82 Min.) festgestellt werden.

3. Die mittlere Schlaftiefe war bei allen Versuchspersonen nach Doxepin vergrößert. Sie lag immer tiefer als C_o, während sie nach Placebo dieses Stadium meist nicht erreichte (Abb. 7).

4. Als ein spezifischer Effekt von Doxepin konnte die signifikante Vertiefung des ersten Zyklus bei allen Versuchspersonen gewertet werden. Der zweite Zyklus war ebenfalls nach Doxepin vertieft bei Versuchsperson 1, 2 und 3, während bei Versuchsperson 4, dem Narkoleptiker, eine Reduzierung der mittleren Schlaftiefe zu verzeichnen war.

5. Der Schlafeintritt erfolgte nach Doxepin bei allen Versuchspersonen wesentlich schneller, was aus den steileren Verläufen der Einschlafkurven ersichtlich ist. Stadien des mittleren Schlafes (D_o, D_1, D_2) wurden im ersten Zyklus nach Placebo gar nicht oder nur verzögert erreicht. Nach Doxepin traten die Versuchspersonen etwa 3-4mal schneller in das Stadium D_o ein (Abb. 5).

6. Die Dauer der hypnotischen Wirkung nach Doxepinapplikation war dann aus dem Kurvenverlauf zu entnehmen, wenn ein wesentlicher Unterschied zu Zyklen nach Placebo nicht mehr erkennbar war. Die hypnotische Wirkung dauerte bei Versuchsperson 1 vier Stunden, bei Versuchsperson 2 drei Stunden, bei Versuchsperson 3 zwei Stunden, bei Versuchsperson 4 vier Stunden. Insgesamt konnte somit eine hypnotische Wirkung von zwei bis vier Stunden Dauer festgestellt werden.

7. Doxepin hatte keinen wesentlichen Einfluß auf die Anzahl der vollständigen REM-Perioden. Nur bei Versuchsperson 1 wurde in der Nacht nach Placebo eine REM-Periode weniger registriert, weil die Ableitung zu früh abgebrochen wurde und der letzte Zyklus unvollendet blieb. Bei allen anderen Versuchspersonen traten nach Doxepin sowie nach Placebo immer die gleiche Anzahl von REM-Perioden auf (3/2, 2/2, 4/4, 3/3).

8. Die Gesamtdauer der REM-Perioden war nach Doxepin bei Versuchsperson 1, 2 und 3 signifikant reduziert (Abb. 8). Nach Placebo lag der prozentuale Anteil der REM-Perioden gegenüber den NON-REM-Perioden bei Versuchsperson 1 und 3 innerhalb der Norm. Nach Doxepin lag er darunter. Versuchsperson 2 hatte extrem niedrige REM-Anteile. Es zeigte sich dennoch eine signifikante REM-Unterdrückung nach Doxepin.

   Eine Ausnahme war der Patient mit Narkolepsie. Bei ihm wurde der unter der Norm liegende REM-Anteil nach Placebo (17,5 %) durch Doxepin soweit gehoben, daß er gerade noch innerhalb der Norm liegt (18,3 %). Dieses Phänomen beruht hauptsächlich auf einer einzigen, aber ungewöhnlich langen REM-Periode (80 Min.) am Ende der Nacht.

9. Bezüglich des prozentualen Anteils der REM-Perioden an den einzelnen Zyklen konnte festgestellt werden, daß bei Versuchsperson 1, 2 und 4 besonders im zweiten Zyklus eine REM-Reduzierung nach Doxepin stattfand. Bei Versuchsperson 3 wurde erst im vierten Zyklus eine REM-Reduzierung festgestellt, nachdem alle vorangehenden Zyklen höhere REM-Anteile nach Placebo zeigten. Bei dem Patienten mit Narkolepsie ergaben der erste und der dritte Zyklus jeweils höhere REM-Anteile, so daß trotz der REM-Reduzierung im zweiten Zyklus, insgesamt eine Erhöhung des REM-Anteils nach Doxepin entstand.

10. Das Einsetzen der ersten REM-Perioden bei Versuchsperson 1, 2 und 3 wurde durch Doxepin verzögert (Abb. 6). Nur bei dem Patienten mit Narkolepsie trat die erste REM-Periode nach Doxepin früher auf als nach Placebo. Die Norm von 90 Minuten bis zum Eintritt der ersten REM-Periode (3, 17) traf nur zu bei Versuchsperson 3 nach Placebo bzw. bei Versuchsperson 4 nach Doxepin. Alle anderen Zeiten sowohl nach Placebo wie auch nach Doxepin lagen weit über der Norm. Die Zeitdauer der ersten REM-Periode zeigte keine Gesetzmäßigkeiten.

11. Die Pulsfrequenz war bei den drei gesunden Versuchspersonen durch Doxepin signifikant erhöht. Nur beim Narkoleptiker war der Verlauf der Pulskurve in der ersten Hälfte der Nacht etwa gleich. In der zweiten Hälfte sank die Pulsfrequenz nach Doxepin weiter ab, während sie nach Placebo etwas anstieg.

12. Die allgemeine muskuläre Aktivität schien durch Doxepin etwas verringert zu sein. Nur bei Versuchsperson 1 war ein paradoxes Verhalten festzustellen.

VI. Diskussion

Erfahrungsgemäß ist zu erwarten, daß bei einem Gewöhnungseffekt die Indexwerte der Schlaftiefen bei der ersten Untersuchung geringer sind als bei der zweiten. Allerdings konnte ein Gewöhnungseffekt bei den bereits mehrfach untersuchten Versuchspersonen als sehr gering erwartet werden. Die Vergleiche der Kurven lehren dagegen, daß bei den zuerst durchgeführten Untersuchungen nach Doxepin die Indexwerte der mittleren Schlaftiefen größer waren, als bei den nachfolgenden Kontrollen nach Placebo. Es kann somit auf einen spezifischen pharmakodynamischen Effekt von Doxepin geschlossen werden.

Bei dem untersuchten Patienten mit einer Narkolepsie war die Änderung der Schlafzyklen nicht sehr deutlich. Seine durchschnittlichen prozentualen Anteile der REM-Perioden gegenüber den NON-REM-Perioden lagen in beiden Nächten um 18 Prozent an der unteren Grenze der Norm. Eine besondere Zyklusverschiebung schien bei ihm nicht zu bestehen; allerdings zeigte er bei der Untersuchung nach Doxepin in den beiden ersten Schlafzyklen ein fast völliges Fehlen von REM-Perioden, dagegen in den frühen Morgenstunden eine ungewöhnlich langanhaltende REM-Periode von fast 80 Minuten Dauer mit einem ungewöhnlich gleichförmigen Ablauf der EEG-Aktivität. Nach Placebo hatte dieser Patient ungewöhnlich lange anhaltende, nahezu kontinuierlich ablaufende, pendelförmige Bulbusbewegungen (SEM), die nach Doxepin weitgehend unterdrückt waren. Somit müßte man erwägen, daß bei ihm ein besonderer regularisierender Einfluß des Doxepins bestand. Außerdem bestanden ungewöhnlich dissozierte REM-Perioden mit spärlichen, raschen Augenbewegungen bei tonischer, muskulärer Aktivität. Nach Placebo waren die späteren Zyklen tiefer, der erste dagegen flacher und als Besonderheit bestanden dissozierte orthodoxe NON-REM-Perioden mit langsamen Pendelbewegungen der Bulbi.

Doxepin scheint die Pulsfrequenz im Nachtschlaf etwas zu beschleunigen. Trotz der tieferen Schlafstadien, insbesondere in den ersten Zyklen, die eine Verlangsamung erwarten ließen (3), liegen die Pulsfrequenzen über vergleichbare bei Placebo-

applikation. Dies würde für Einflüsse des Doxepins auf die cardiovaskuläre Regulation (6, 34) sprechen. Eine Ursache dieser Pulsbeschleunigung ist vielleicht die anticholinerge Wirkung des Doxepins (28, 3, 4, 25, 32, 37, 16), die eine tonische Hemmung des Herzvagus und damit ein Überwiegen sympathico-tonischer Einflüsse auf den Sinusknoten zur Folge hat. Eine positiv inotrope Wirkung ist bei einem sedierend wirkenden Antidepressivum dagegen unwahrscheinlich. Bei den meisten derartigen Substanzen kommt es zu Blutdruckabnahme. Die Pulsbeschleunigung steht auch im Widerspruch zur ajmalinartigen Wirkung des Doxepins am Herzen (32). Es wäre zu erwägen, ob bei gesunden Versuchspersonen ohne cardiale Schädigung die spezifischen Effekte auf die Herzaktion durch Gegenregulation im Schlaf kompensiert oder maskiert werden.

Der nach Doxepin verminderte REM-Schlaf könnte ebenfalls durch den anticholinergen Effekt interpretiert werden, da durch Tierversuche gezeigt wurde, daß Eserin parenteral REM-Perioden intensiviert und Atropin REM-Perioden reduziert (9, 24, 16, 23).

Die REM-Reduzierung, die besonders im ersten Teil der Nacht sehr ausgeprägt ist, spricht für einen spezifischen pharmakodynamischen Effekt des Doxepins. Unter diesem Aspekt könnte man Doxepin zu der Gruppe von Psychopharmaka zählen, die den REM-Schlaf verkürzen, wie Flurazepam, Meprobamat, Imipramin, Desmethylimipramin, Chlorpromazin und Amitryptilin (1, 19, 12).

A. Kales (19) hält diesen Effekt speziell bei der Therapie des Myocardinfarktes für sehr günstig, weil dadurch eventuelle Bewegungen und Tachycardien (3, 9) in den Traumphasen vermindert werden. Untere Beobachtungen an gesunden Versuchspersonen zeigen jedoch, daß bei ungeschädigten Herzen eine Pulsbeschleunigung möglich ist als Folge von Doxepin.

Eine herabgesetzte bioelektrische Aktivität der Formatio reticularis ist bekanntlich eine obligate Erscheinung des Schlafzustandes (14, 33, 16). Dieser Zustand kann pharmakologisch erreicht werden durch eine Dämpfung der Erregbarkeit z. B. durch Barbiturate (26) oder durch eine Abschirmung der Formatio reticularis gegen Reizeinflüsse, wie dies z. B. durch die schlafanstoßende Wirkung einiger Neuroleptika geschieht (11, 26, 13, 35).

Hummel und Pletscher (14) unterscheiden zwei Möglichkeiten des Schlafeintritts unter Wirkung von Pharmaka. Es gibt eine hypnotische, schlafmachende Wirkung durch eine aktive Depression der Formatio reticularis. Dieser Mechanismus scheint für Barbiturate zuzutreffen. Die zweite Möglichkeit besteht in einer hypnogenen oder schlafinduzierenden Wirkung durch eine Deafferenzierung der Formatio reticularis. Das bedeutet eine Abnahme von afferenten Stimuli, die interozeptiven, exterozeptiven und kortikalen Ursprungs sind und eine Deaktivierung der Formatio reticularis bewirken. Für diesen Mechanismus spricht bei Doxepin die zentral sedierende Eigenschaft (14, 29, 37, 32), der beschleunigte Schlafeintritt und eine zeitlich begrenzte Wirkung bezüglich der Schlafvertiefung von maximal 4 Stunden. Doxepin ist folglich auch als Einschlafmittel verwendbar. Dagegen reichen übliche Dosen von Doxepin als Durchschlafmittel nach Untersuchungen von K. F. Schreiber nicht aus (34). Gegen die deafferenzierende Wirkung sprechen das Fortbestehen starker Pulsschwankungen bei zufälligen Weckreizen nach Doxepin. Der beschleunigte Schlafeintritt kann sowohl für direkte Doxepinwirkung auf die Formatio reticularis, wie auch für Desafferenzierung sprechen.

Nach Doxepin hatten die drei gesunden Versuchspersonen für den folgenden Tag bestehende Mißempfindungen, die von anderen Autoren (28, 10, 30, 31, 34) ebenfalls beschrieben wurden. Die möglichen Ursachen liegen vielleicht in einer längeren spezifischen Nachwirkung von Doxepin, obwohl in den letzten Zyklen keine wesentlichen Veränderungen gegenüber Placebo nachweisbar waren. Oder die subjektiven Beschwerden sind Folge der REM-Suppression (35, 36, 24, 3, 5), da nach E. Holm (13) das Erholungsgefühl am Morgen abhängig ist von verschiedenen Schlafstadien und der zeitgerechten Folge der REM-Perioden. Eine besondere Verschiebung der Ablaufsfolge war unter Doxepin nicht feststellbar. Es erschienen im Gegenteil die Zyklen mit der Anordnung vom Tiefsten zum Flachsten verbessert. Daher bleibt die überwiegende Wahrscheinlichkeit für den Einfluß der verkürzten REM-Perioden auf das subjektive Befinden nach dem Erwachen.

VII. Zusammenfassung

Vier Versuchspersonen wurden nachts untersucht. Drei waren mit der Untersuchungssituation vertraut. Ihnen wurden in der ersten Nacht 25 mg Doxepin in 2 ml Lösung und in der zweiten Nacht 2 ml Placebo (physiologische Kochsalzlösung) intramuskulär injiziert. Ein Narkoleptiker ohne vorangehende Eingewöhnung erhielt zunächst Placebo und in der zweiten Nacht Doxepin.

Der Vergleich ergab:

1. Doxepin vertieft die ersten Schlafzyklen.
2. Nach Doxepin nimmt die mittlere Schlaftiefe zu.
3. Doxepin beschleunigt den Schlafeintritt.
4. Die hypnotische Wirkung hält 2 bis 4 Stunden an.
5. Doxepin reduziert die prozentualen Anteile der REM-Perioden.
6. Nach Doxepin setzt die erste REM-Periode verzögert ein und hat eine Verlängerung der entsprechenden NON-REM-Periode zur Folge.
7. Die Pulsfrequenz ist nach Doxepin trotz vertiefter Schlafstadien beschleunigt.
8. Nach Doxepin ist die muskuläre Aktivität im allgemeinen etwas geringer.

VIII. Literatur

1. AGNEW H.G., Jr., M.A., W.B.WEBB, Ph.D., R.L. WILLIAMS, M.D. — Dept. of PSYCHATRY, College of Medicine, University of Florida, Gainsville, Fla. 32601 Psychosomatices, 9:135-139, May-June 1968

2. APONAL^{R} FORTE-Broschüre — Thymolepticum zur Behandlung von Depressionen, Boehringer Mannheim GmbH

3. BAUST W. — Ermüdung, Schlaf und Traum, Bücher der Zeitschrift Naturwissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1970

4. BAUST W., BOHNERT B. — The regulation of heartrate during sleep, Exp. Brain Res. 7, 169 (1969)

5. DEMENT W.C. — The effekt of dream deprivation Science (19607 131, 1705-1707)

6. EMIG W. — Aponal in der Behandlung organisch bedingter koronarer Durchblutungsstörungen Manuskript

7. FUCHS P. — Experimentielle Untersuchungen zur Behandlung von funktionellen Kiefergelenksbeschwerden Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität zu München 1970

8. HEINRICH K. — Über Grundlagen und Indikationen der psychiatrischen Psychopharmako-Therapie Therapiewoche Heft 27/1969

9. HERNANDES-PEON R. — Die neuronalen Grundlagen des Schlafes, Arzneimittelforschung, 15, 1099-1118 (1965)

10. HIPPIUS H. — Therapeutisch unerwünschte Wirkunge der modernen Psychopharmaka II Internist 1 (1960) 461

11. HOFMEISTER F. — Über den physiologischen und medikamentösen Schlaf
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1968 (85-93)

12. HOLM E. — Der pharmakologisch induzierte Schlaf, aus Baust W. Nr. 3

13. HOLM E. — Schlafmittelwirkung auf subcorticale Hirngebiete
Der Schlaf, neurophysiologische Aspekte
JOVANOVIC'U.J., Verlag Johann Ambrosius Barth, München 1969

14. HUMMEL P., PLETSCHER A. — Neurophysiologische Betrachtungen über Schlafinduktion, Praxis (Schweiz) 53, 1366 (1964)

15. JOUVET M. — Recherches sur les structures nerveuses et les mechanismes responsables des differentes phases du sommeil physiologique
Arch. Ital. Biol. 100, 125 (1962)

16. JOUVET M. — Neurophysiologische Mechanismen im Schlaf, siehe Nr. 13

17. JOVANOVIC'U.J. — Normal sleep in Man
Hippokrates Verlag, Stuttgart 1971

18. JOVANOVIC'U.J. — Der Schlaf
Neurophysiologische Aspekte
Verlag Johann Ambrosius Barth, München 1969

19. KALES A., M.D. — (UCLA Sleep Research and Treatment Facility 760 Westwood Plaza, Los Angeles, Calif. 90024)
Hypnotics and altered Sleep-Dream Patterns Arch. Gen. Psychiatr., 23:211 Sept. 1970

20. KUGLER J. — Elektroencephalographie in Klinik und Praxis
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966

21. KUGLER J. — Probleme der elektroencephalographischen Schlafdeskription, siehe Nr. 13

22. LAUB M.C. — Muskuläre Aktivität und EEG im Nachtschlaf
Inauguraldissertation, Ludwig-Maximilian-Universität in Vorbereitung 1971

23. MONNIER M. — Biochemische, pharmakologische und humorale Aspekte des Schlaf-Wachseins, siehe Nr. 13

24. PIERI L., HÜRLIMAN A. — Zur Pharmakologie des Schlafes
Arzneimittelforschung, 15, 1125-1134 (1965)

25. PITTS N.E., M.B., CH.B., D.C.H. — Dept. of Clinical Research, Medical Research Laboratories, Chas. Pfizer/ Co., Inc. Groton, Conn. 0634
The clinical evaluation of Doxepin-A new Psychotherapeutic Agent
Psychosomatics 10:164-171, Mai-June 1969

26. PÖLDINGER W. — Kompendium der Psychopharmakotherapie

27. PÖLDINGER W. — Neue Psychopharmaka und ihre gezielte Anwendung, Fortbildungsveranstaltung im Bezirkskrankenhaus Haar am 25.9.70

28. PÖLDINGER W. — Wirkungsspektrum und Indikationen eines neuen Psychopharmakons
Naturwissenschaft und Medizin N+M Nr. 33/1970

29. PÖLDINGER W., PETER J. — Wirkungsspektrum und Indikationen des Doxepins, Schweizerische Rundschau für Medizin, Praxis, Sonderdruck

30. PÖLDINGER W., HOLE G. — Diagnostik und Therapie der Depressionen, Monatskurse für die Ärztliche Fortbildung, Nr. 10 S 537-543 (1968)

31. PÖLDINGER W., ANGST J., CORNUE F., DICK P., HEIMAN H.
Therapeutische Erfahrungen an fünf Kliniken mit Dibenzoxepin-Derivat bei depressiven Zustandsbildern
Arzneimittelforschung 16, 650, 1966

32. RECHTSCHAFFEN A. and KALES A. (Eds.)
A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects
Bethesda, Maryland: Neurological Information Network 1968

33. RIBBENTROP A., SCHAUMANN W.
Pharmakologische Untersuchungen mit Doxepin, einem Antidepressivum mit zentral anticholinerger und sedierender Wirkung
Arzneimittelforschung, 15 (1965) 863-868

34. SCHOLIBO TH.
Abschlußbericht über den Aponal-Feldversuch von Oktober 1967 bis März 1968
Dokumentation, Psycholabor Boehringer Mannheim

35. SCHREIBER F.K.
Wirkung und Nebenwirkung von Doxepin bei funktionell überlagerten Herzbeschwerden, Manuskript

36. VIMONT P., DELORME F., JOUVET D.
Etude de la Privation de Sommeil Paradoxal chez le Chat
Elektroencephalograph. clin. Neurophysiolog. 20, 439-449 (1966)

37. VOGEL G., M.D.
Sleep Laboratory, 5741S Drexel Avenue, Chicago, Illinois 60637
REM-Deprivation
Arch. Gen. Psychiat. 18:287-300, March 1968

38. WOHLFAHRT-RIBBENTROP A., SCHAUMANN W.
Tierexperimentieller Vergleich der tranquilisierenden Wirkung von Doxepin mit bekannten Psychopharmaka
Arzneimittelforschung, 19, 1012 (1969)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. J. Kugler für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung danken.

Auch Fräulein M. Laub bin ich zu Dank verpflichtet. Sie war mir bei der Durchführung der Versuche sehr behilflich.

L E B E N S L A U F

Am 25. Februar 1944 wurde ich als Sohn des Tierarztes Dr. Ernst Rattenhuber und seiner Frau Erika, geborene Lux, in München geboren. Bis 1955 besuchte ich die Volksschulen in Hechenwang (Kreis Landsberg), München und Dießen am Ammersee. Anschließend besuchte ich die Oberrealschule in Weilheim und legte dort 1965 das Abitur ab. Im gleichen Jahr begann ich das Studium der Humanmedizin in München. Im Sommer 1968 schloß ich das vorklinische Studium mit dem Physikum ab. Am 17.12.71 beendete ich das medizinische Studium an der Universität München mit der ärztlichen Prüfung. Ab 1.3.72 bin ich Medizinalassistent an der I. Medizinischen Abteilung im Krankenhaus Schwabing.